

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION



ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ

COMITE D'EXPERTS DE LA  
PHARMACOPEE INTERNATIONALE

WHO/Pharm/330  
17 octobre 1957

ORIGINAL : ANGLAIS

### QUINZIEME RAPPORT

Le Comité d'experts de la Pharmacopée internationale a tenu sa quinzième session à Genève, du 2 au 8 octobre 1957.

#### Membres

Professeur H. Baggesgaard Rasmussen, Professeur de chimie organique à l'Ecole royale danoise de Pharmacie; Copenhague, membre de la Commission de la Pharmacopée danoise et du Conseil de la Pharmacopée scandinave (Vice-Président)

Docteur T. Canbäck, Directeur des Recherches chimiques au Laboratoire de Contrôle des Produits pharmaceutiques, Stockholm; Vice-Président de la Commission de la Pharmacopée suédoise; membre du Conseil de la Pharmacopée scandinave (Président)

M. T.C. Denston, Secrétaire de la Commission de la Pharmacopée britannique, Londres (Rapporteur)

Professeur H. Flück, Professeur de Pharmacognosie à l'Ecole polytechnique fédérale, Zurich; membre de la Commission fédérale de la Pharmacopée

\* Professeur R. Hazard, Professeur de Pharmacologie et de Matière médicale à la Faculté de Médecine de l'Université de Paris; membre de la Commission permanente de la Pharmacopée française

Docteur T. Itai, Chef de la Division des Médicaments non officinaux, Institut national d'Hygiène, Tokyo; membre de la Commission de la Pharmacopée japonaise

---

\* N'a pas pu assister à la session.

M. F.A. Maurina, Directeur des Laboratoires d'Analyses des Ets Parke, Davis & Cie, Détroit; membre de la Commission de Revision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique

Docteur L.C. Miller, Directeur de la Revision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique, New York (Rapporteur)

Docteur J.L. Powers, Président de la Commission du Formulaire national de l'Association américaine de Pharmacie, Washington, D.C.; membre de la Commission de Revision de la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique

Consultants

M. G.R. Brown, Département des Publications scientifiques de la Société de Pharmacie de Grande-Bretagne, Londres

M. O. Wallén, Apotekens Kontrollaboratorium, Stockholm

Secrétariat

Docteur W. Aeg. Timmerman, Sous-Directeur général chargé du Département des Services techniques centraux

M. P. Blanc, Chef de la Section de Pharmacie, Division des Substances thérapeutiques (Secrétaire)

1. Le Sous-Directeur général a ouvert la session en souhaitant la bienvenue aux membres du Comité. Il les a remerciés du travail qu'ils ont accompli : celui-ci a permis, avec la collaboration des membres du Tableau d'experts et d'autres spécialistes, de faire paraître au cours de ces dernières années les volumes I et II de la première édition de la Pharmacopée internationale - comprenant au total 409 monographies et 69 appendices - et de préparer, depuis la dernière session, le texte provisoire d'un supplément qui se compose de 93 monographies et de 14 appendices.

L'exécution de dosages et de titrages en collaboration pour la préparation d'une deuxième édition de la Pharmacopée internationale a demandé un travail considérable qui appelle les plus vifs éloges. La préparation de ce document pose une autre question, celle des réactifs mentionnés dans les volumes I et II ainsi que dans le Supplément, et pour lesquels des projets de spécifications ont été établis. D'autre part, un grand nombre de substances médicinales nouvelles venant chaque année enrichir la matière médicale, il a été proposé que l'OMS recueille, examine, collationne et distribue des renseignements sur les spécifications relatives aux nouvelles préparations pharmaceutiques dans un délai raisonnable après l'apparition de ces produits sur le marché.

## 2. Résolutions du Conseil exécutif

L'attention du Comité a été appelée sur deux résolutions du Conseil exécutif : d'une part, la résolution EB19.R6 par laquelle le Conseil a pris acte du quatorzième rapport du Comité d'experts de la Pharmacopée internationale (lequel s'était réuni à Genève du 26 avril au 3 mai 1956) et a remercié les membres du Comité du travail qu'ils avaient accompli; d'autre part, la résolution EB20.R16, par laquelle le Conseil a pris acte du rapport du Groupe d'étude de l'emploi de spécifications pour les préparations pharmaceutiques, qui s'était réuni à Genève du 4 au 8 décembre 1956.

### 3. Publication de la Pharmacopée internationale

Le Comité note avec satisfaction qu'une édition espagnole du volume II de la Pharmacopée internationale a été publiée par l'O.M.S. en 1957 et qu'une traduction japonaise et une traduction allemande de ce volume ont également paru dans l'année, sans participation financière de l'Organisation mais sous le contrôle de membres du Tableau d'experts de la Pharmacopée internationale et des Préparations pharmaceutiques.

### 4. Supplément aux volumes I et II de la première édition de la Pharmacopée internationale

La plus grande partie de la session a été consacrée à l'examen et à la révision du texte destiné à former le Supplément.

Le Comité note que les projets de monographies et d'appendices approuvés lors de la quatorzième session avaient été envoyés aux Etats Membres, aux Commissions nationales de Pharmacopée, à l'Association médicale mondiale, à la Fédération internationale pharmaceutique, aux membres du Tableau d'experts et à d'autres spécialistes. A la suite de cet envoi, un certain nombre d'observations et de suggestions tendant à l'amélioration du texte sur des points de détail ont été reçues. Le Comité a examiné ces observations et approuvé plusieurs modifications au texte des monographies.

#### 4.1 Modifications de caractère général

Il est décidé d'indiquer sous la rubrique "réactions d'identité" que la température de fusion mentionnée n'est qu'approximative quand les points de fusion sont en fait des points de décomposition.

Pour un certain nombre de dérivés de l'acide barbiturique, la réaction de coloration au chlorure de cobalt et à l'ammoniaque est introduite comme essai général rapide des composés de ce groupe.

Il est décidé d'étudier, dans plusieurs cas, les possibilités d'application de la méthode générale de titrage en milieu non aqueux au moyen de l'acide perchlorique en solution acétique, telle qu'elle est décrite dans le projet d'appendice.

Acidum Salicylicum. Un essai limite pour le fer et les substances colorantes est ajouté à la monographie.

Aethylis Biscoumacetas. Un essai de pureté fondé sur la solubilité dans l'acétone est ajouté à cette monographie.

Aqua Demineralisata. Il est décidé de décrire, dans un appendice à la Ph. I., une méthode pour la détermination de la résistivité de l'eau déminéralisée. Il est également décidé de vérifier s'il est possible, en pratique, d'atteindre une résistivité de 1 million d'ohms, mesurée sur l'eau s'écoulant de l'appareil à déminéraliser. Un essai pour l'ammoniaque protidique est ajouté.

Compressi Isoprenalini Sulfatis. Il est décidé d'autoriser l'addition de 1 pour cent d'acide citrique et de 1 pour cent de pyrosulfite de sodium en vue de diminuer le plus possible la décoloration des comprimés durant l'emmagasinage; on indiquera également que ces comprimés doivent être conservés à l'abri de la lumière.

Compressi Obducti. Les méthodes d'analyse données dans le projet de monographie sont considérées comme inadéquates; aussi est-il décidé de les supprimer.

Compressi Hyoscini Hydrobromidi. Un groupe de travail formé de membres du Comité d'experts a étudié une proposition tendant à modifier la méthode de dosage; il est décidé de remplacer la méthode décrite dans le projet de monographie par celle du "Formulaire national" des Etats-Unis d'Amérique, qui est analogue à la méthode indiquée dans la Pharmacopée britannique. Il a été signalé que cette méthode, qui exige une prise d'essai plus grande, donne des résultats plus précis; pour cette raison, la limite inférieure de la teneur en bromhydrate d'hyoscine est portée de 80 pour cent à 90 pour cent.

Hyaluronidasum pro Injectione. Un groupe de travail formé de membres du Comité a accepté de faire rapport sur une proposition tendant à modifier les normes d'activité. Celles-ci devraient tenir compte de l'usage commercial qui consiste à ajouter du lactose ou une autre substance inerte au produit actif de très grande

pureté afin d'obtenir une masse plus volumineuse. Une norme de limpidité et de coloration de la solution est ajoutée dans la monographie; il est également décidé qu'un avertissement, spécifiant que le produit ne doit pas être administré par voie intraveineuse, devra figurer sur l'étiquette.

Lidocaini Hydrochloridum. Il est décidé d'ajouter un essai pour le cuivre.

Metamphetamini Hydrochloridum. Il est décidé de modifier le nom chimique afin d'indiquer que la monographie porte sur l'isomère dextrogyre.

Nalorphini Hydrochloridum. Il est décidé de rechercher une réaction d'identité plus spécifique.

Natrii Tetraboras. La monographie est modifiée afin de tenir compte de la perte d'eau de cristallisation du décahydrate.

Phtalylsulfathiazolum. Il est décidé d'inclure l'essai pour le sulfathiazol libre et la norme de coloration et de limpidité de la solution, comme on l'a fait dans le volume I pour le succinylsulfathiazolum, substance analogue.

Injectio Testosteroni Propionatis. Des dispositions sont prises pour obtenir des renseignements détaillés sur une nouvelle méthode de dosage dont il est dit qu'elle conviendrait mieux que celle donnée dans le projet de monographie, et pour la faire étudier rapidement à cette fin.

Préparation de solutions isotoniques. Il a été souligné que certaines solutions employées pour injection sont hypertoniques en raison de leur concentration en produit actif. Le Comité estime toutefois qu'il serait utile, pour la commodité des pharmaciens d'hôpitaux et autres personnes préparant des solutions à des fins spéciales, de fournir des renseignements du genre de ceux qui sont donnés dans le projet d'appendice; il décide donc d'inclure l'appendice dans le Supplément.

Détermination du pH. Un rapport a été reçu au sujet des recherches sur les solutions tampons standard de Clarke et Lubs utilisées pour la détermination du pH; les modifications de détail appropriées seront apportées en conséquence au projet d'appendice.

Nomenclature chimique et formules développées. Un certain nombre d'observations portant sur la nomenclature chimique ont été examinées. Le Professeur Baggesgaard Rasmussen a accepté d'établir des noms chimiques conformes aux règles de nomenclature et de présenter les formules développées à insérer, quand il y a lieu, dans les monographies du Supplément.

5. Réactifs et solutions témoins pour les essais prévus dans les volumes I et II et dans le Supplément à la première édition

Le Comité note que, à la suite de l'examen qu'il a fait des projets de spécifications pour réactifs lors de sa quatorzième session, le Dr Powers a revu tous les projets qui existaient à cette date et en a considérablement augmenté le nombre, de manière à fournir des spécifications pour tous les réactifs chimiques nécessaires aux essais décrits dans la Pharmacopée internationale, volumes I et II et Supplément. Après avoir discuté de la question des spécifications, un groupe de travail formé de membres du Comité a estimé qu'il n'était pas possible de dire si celles-ci convenaient ou non sans avoir des renseignements sur l'usage auquel sont destinés les réactifs dans les essais et les dosages. Un membre du groupe de travail s'est chargé d'établir une liste des différentes utilisations de tous les réactifs, sauf les plus couramment employés. Une fois cette liste établie, des dispositions seront prises pour que les spécifications relatives aux réactifs chimiques convenant généralement pour les travaux de laboratoire portent sur des produits permettant d'exécuter toutes les épreuves pour lesquelles leur emploi est prescrit dans la Pharmacopée internationale.

Aucune décision n'a été prise quant à la forme sous laquelle les spécifications pour réactifs seront publiées; il est cependant possible qu'elles le soient tout d'abord sous la forme d'un Supplément à la Pharmacopée internationale. Sinon, elles pourraient faire l'objet d'une publication spéciale de l'OMS, avec une préface expliquant qu'elles s'appliquent aux réactifs chimiques nécessaires pour les épreuves décrites dans les volumes I et II de la Pharmacopée internationale et dans son Supplément.

Le Comité note que les renseignements ayant servi à la préparation de ces spécifications ont été extraits de plusieurs sources : "ANALAR Standards for Reagent Chemicals", Pharmacopée britannique, Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique, "Spécifications for Reagent Chemicals" de l'American Chemical Society et ouvrage de Rosin "Reagent Chemicals". Il a été estimé que les sources utilisées devraient être mentionnées dans la publication définitive.

Le Comité juge indispensable de recueillir l'opinion des fabricants et de certains usagers des réactifs chimiques : à cette fin, les spécifications prévues leur seront soumises par l'intermédiaire des membres du Tableau d'experts qui assureront ainsi la liaison dans leur pays. Il recommande que le Secrétariat rédige un avis à faire paraître dans divers périodiques de chimie et de pharmacie : cet avis signalera qu'on se propose de publier des monographies sur les réactifs et annoncera que les intéressés recevront, sur leur demande, le texte de la totalité ou d'une partie des projets de monographies, pour observations et critiques.

Le Comité décide que des définitions et des renseignements généraux seront donnés dans une préface, au cas où les spécifications pour réactifs chimiques seraient publiées autrement que sous forme de Supplément à la Pharmacopée internationale.

Il est décidé qu'avant publication les données relatives à la densité<sup>1</sup> seront converties en masse spécifique<sup>2</sup> par un membre du groupe de travail; un autre membre du groupe a accepté de rédiger un tableau des températures d'ébullition et des températures de fusion. Le Dr Powers, aidé des avis d'autres membres du groupe de travail, déterminera s'il est possible d'inclure quelques-unes de ces constantes dans la description des réactifs considérés. Il a été entendu que la tâche immédiate la plus importante était de recueillir des observations et des critiques sur les spécifications elles-mêmes et que les questions de pure rédaction pourraient être examinées seulement une fois que les observations et les critiques auront été reçues et étudiées. Le Comité recommande qu'une note, destinée à accompagner les spécifications, soit rédigée pour expliquer les changements que l'on se propose

---

<sup>1</sup> Appelée "poids spécifique" dans la première édition

<sup>2</sup> Appelée "densité" dans la première édition

d'apporter au texte actuel en ce qui concerne les méthodes de détermination de la densité,<sup>1</sup> de la température d'ébullition et de la température de fusion ainsi que le mode général de présentation.

#### 6. Activités futures et programme de travail

Le Comité a passé en revue les tâches entreprises depuis 1947. Les volumes I et II ont été publiés; quant aux projets qui constituent son programme actuel de travail, ce sont les suivants :

- 1) Supplément aux volumes I et II - achèvement du texte;
- 2) Réactifs - mise en corrélation des réactifs avec les essais dans lesquels ils sont utilisés; achèvement du texte;
- 3) Monographies nouvelles - rédaction de monographies pour de nombreux médicaments importants non encore compris dans la Ph. I.;
- 4) Essais et dosages en collaboration : vérification de la valeur pratique des spécifications données dans les volumes I et II;
- 5) Deuxième édition : révision des volumes I et II à la lumière des avis formulés par les experts et autres spécialistes, des résultats des essais et dosages en collaboration et des progrès récemment accomplis dans les techniques d'analyse;
- 6) Dénominations communes internationales : choix et publication de DCI proposées et de DCI recommandées (suite des travaux);
- 7) Substances chimiques de référence : envoi d'échantillons de certaines substances chimiques qui présentent un intérêt thérapeutique particulier ou dont la pureté est importante pour l'obtention de résultats analytiques exacts;
- 8) Fiches de renseignements : établissement d'un programme de travail comportant l'envoi de renseignements sur des médicaments nouveaux dans un délai relativement court après leur lancement sur le marché; l'envoi de ces fiches

---

<sup>1</sup> Appelée "poids spécifique" dans la première édition

devra également permettre de recueillir des données, s'il y a lieu, pour l'établissement de spécifications destinées à la Pharmacopée internationale.

Le Comité estime que tous les projets énumérés ci-dessus présentent une grande importance et doivent être considérés comme nécessaires et il espère qu'il sera possible de les mener à bien.

Nom du Comité. Les membres du Comité ont discuté du nom de celui-ci; ils pensent que le nom "Comité d'experts des Spécifications pour les Préparations pharmaceutiques" correspondrait plus exactement aux tâches dont il est chargé.

### 6.1 Objectifs à atteindre

Le Comité note que les travaux entrepris par l'OMS ont contribué utilement à faciliter la tâche des autorités nationales responsables de l'établissement de spécifications pour les préparations pharmaceutiques, ainsi que celle des commissions de pharmacopée, des laboratoires de contrôle, etc. Des réponses sont parvenues à la suite de l'envoi d'une lettre circulaire aux experts et aux commissions de pharmacopée. Il ressort des réponses que les spécifications sont de plus en plus utilisées dans les différents pays; celles qui figurent dans la Pharmacopée internationale correspondent à un besoin réel concernant l'examen de la qualité des préparations pharmaceutiques; il importe donc que ces travaux soient poursuivis.

Les autorités nationales de pharmacopée s'inspirent toutes dans leur travail d'un principe de sélection et de discrimination afin de ne faire figurer dans les pharmacopées que les agents thérapeutiques de valeur reconnue et les substances employées en médecine et en pharmacie qui répondent aux besoins de la pratique médicale dans le territoire où la pharmacopée considérée a un caractère officiel. En dépit de cette unanimité quant au but visé, il existe évidemment de grandes différences entre les pharmacopées nationales, tant en raison des interprétations multiples dont le principe de base est susceptible, que de la manière dont on s'efforce d'atteindre ce but. En outre, la révision fréquente et régulière des pharmacopées nationales étant l'exception plutôt que la règle, les différences entre ces ouvrages s'en trouvent encore accentuées.

Etant donné les besoins spéciaux auxquels doit répondre une pharmacopée internationale conçue dans le cadre des activités de l'OMS, cette pharmacopée doit être rédigée de manière à présenter le maximum d'utilité dans le monde entier. Il faut tenir compte, d'une manière générale, de l'existence de pratiques nationales et du fait que les préférences varient en ce qui concerne la forme sous laquelle un médicament quelconque est administré. Il s'ensuit que la gamme des médicaments décrits dans une pharmacopée internationale doit être plus étendue que celle de n'importe quelle pharmacopée nationale.

Le Comité est d'avis que, pour offrir le maximum d'utilité, les normes de pharmacopée doivent être régulièrement révisées; c'est pourquoi les travaux de préparation de la deuxième édition de la Ph. I. ont un caractère d'urgence. Etant donné qu'une préparation pharmaceutique est susceptible de faire son apparition sur le marché et d'être signalée au corps médical dans plusieurs pays simultanément, les spécifications relatives à cette préparation devraient, de l'avis du Comité, être communiquées rapidement aux autorités de contrôle et aux commissions de pharmacopée.

## 6.2 Fiches de renseignements

Considérant que, chaque année, de nouvelles substances chimiques médicinales font leur apparition et sont présentées sous des centaines de formes pharmaceutiques différentes qui seront soit délivrées sur ordonnance soit directement vendues au public dans les divers pays, le Comité estime qu'il est indispensable que les autorités sanitaires nationales aient communication des données nécessaires et de spécifications appropriées pour faciliter l'examen des substances en question et de leurs diverses formes pharmaceutiques.

Le Comité a examiné les possibilités qu'il y aurait de fournir des spécifications dans un délai raisonnable après l'apparition d'une préparation nouvelle. A ce propos, il déclare se rallier entièrement aux vues exposées dans le rapport du Groupe d'étude de l'Emploi de Spécifications pour les Préparations pharmaceutiques - qui s'est réuni à Genève du 4 au 8 décembre 1956 - et en particulier à la suggestion tendant à ce que l'OMS recueille des données sur

les nouvelles préparations pharmaceutiques, les collationne, les consigne sur des fiches de renseignements et distribue celles-ci aux administrations sanitaires nationales, aux commissions de pharmacopée, etc. peu de temps après le lancement de la préparation sur le marché.<sup>1</sup> De l'avis du Comité, ce serait là le meilleur moyen de faire face à l'afflux de produits nouveaux sur le marché. Le Comité reconnaît que la collaboration active de l'industrie pharmaceutique est indispensable au sujet de ce projet; c'est pourquoi il note avec satisfaction que, selon les rapports de ceux des membres du Comité qui ont eu des entretiens sur la question tant avec leur administration nationale qu'avec la direction de certaines entreprises pharmaceutiques, il y a lieu de penser que le projet rencontrera un accueil très favorable.

Il a été entendu que les personnes qui fourniraient des renseignements recevraient toutes assurances quant au respect des droits de propriété existants. Il conviendra également de tenir dûment compte de la diversité des réglementations nationales en matière de droits de brevet. Par exemple, dans certains pays, le procédé de fabrication et le produit peuvent être brevetés alors que, dans d'autres, seul le procédé de fabrication peut être protégé par un brevet.

Les fabricants invités à fournir des renseignements seraient informés que ceux-ci seraient communiqués par l'OMS aux organismes chargés d'établir des spécifications pour les préparations pharmaceutiques et de contrôler ces préparations. Les renseignements seraient sollicités par les membres du Tableau d'experts et par d'autres spécialistes. Présument que l'industrie pharmaceutique apportera sa collaboration au projet, le Comité exprime l'espoir que des contacts pourront également s'établir avec elle par l'entremise des commissions de pharmacopée, des associations de fabricants, des autorités sanitaires nationales, etc. afin de faciliter l'envoi d'informations à l'OMS; au cas où des démarches

---

<sup>1</sup> Voir l'annexe I au présent rapport : "Projet de fiche de renseignements sur les préparations pharmaceutiques".

supplémentaires devaient être faites, l'OMS pourrait chercher à obtenir directement les renseignements auprès des fabricants. Le Comité recommande que les fiches contiennent un avertissement stipulant que la publication des renseignements ne comporte aucune recommandation de l'OMS visant l'emploi de la substance considérée et qu'elle ne saurait préjuger de l'inclusion ultérieure de la substance dans la Pharmacopée internationale.

Les fiches de renseignements contiendraient les indications suivantes : nom chimique, dénomination commune internationale ou autre, noms commerciaux employés ou envisagés dans divers pays, nom du ou des fabricants, formule moléculaire, poids moléculaire, formule développée, références bibliographiques sur la synthèse du produit final, propriétés physiques diverses (températures de fusion, de congélation ou d'ébullition, indice de réfraction, pouvoir rotatoire, masse spécifique, absorption dans le spectre visible, l'ultra-violet et l'infra-rouge, données cristallographiques, viscosité, pH des solutions), solubilité, réactions d'identité, dosage de la substance active, dosage de la préparation sous ses différentes formes pharmaceutiques, méthodes de stérilisation, essais de pureté et marges de tolérance pour les impuretés à l'état de traces, pharmacologie, toxicité, effets secondaires, indications thérapeutiques, doses usuelles, doses maximums, voies d'administration, antidotes spécifiques (s'il en existe) et références bibliographiques générales.

Les destinataires des fiches de renseignements seraient invités à envoyer des observations; les fiches révisées pourraient être utilisées, s'il y a lieu, pour la préparation de monographies destinées à figurer dans la Pharmacopée internationale. Il conviendrait d'insister sur le fait que les fiches de renseignements porteraient uniquement sur des substances médicinales déterminées pouvant être obtenues soit en vrac, soit sous forme dosée pour l'administration, mais non sur des mélanges.

Après examen technique par l'OMS, les renseignements seraient communiqués aux Etats Membres ainsi que, directement, aux commissions nationales de pharmacopée, aux laboratoires officiels de contrôle et aux autres personnes s'intéressant à l'emploi de ces spécifications pour l'examen des préparations pharmaceutiques.

Le Comité décide d'annexer au présent rapport un projet de fiche de renseignements,<sup>1</sup> destiné seulement à donner une idée générale de celles-ci, ce qui permettra de recueillir dès à présent des observations utiles pour la préparation du modèle définitif de fiche.

Le Comité estime qu'au cours de l'année prochaine le Secrétariat devrait passer en revue toutes les substances médicinales nouvelles récemment mises sur le marché, afin de pouvoir évaluer le volume de travail que comporterait la préparation des fiches de renseignements. Cette enquête ferait également connaître les sources les plus riches de renseignements publiés et d'avis relatifs à l'apparition de nouveaux médicaments. Il y a lieu de penser que les résultats d'une telle enquête seraient très utiles pour la mise au point de l'ensemble du programme.

6.3 Le Comité a examiné les observations formulées par le Groupe d'étude susmentionné au sujet de la classification des substances pharmaceutiques toxiques et déclare ne pas être en mesure à l'heure actuelle de contribuer utilement à la solution des nombreuses difficultés résultant de la diversité des législations et de la variété des risques que comporte l'emploi de nombreuses substances médicinales nouvelles. Il souligne que, ces dernières années, on a vu apparaître plusieurs catégories de composés qui, sans être des toxiques au sens habituel du mot, présentent néanmoins certains risques lorsqu'ils ne sont pas employés sous contrôle médical.

#### 7. Préparation de la Deuxième édition de la Pharmacopée internationale

Le Comité a fait le point de l'enquête menée auprès d'analystes et d'autres personnes qui utilisent les spécifications des volumes I et II de la Pharmacopée internationale et dont les observations et les critiques doivent servir de base pour la révision de l'ouvrage. Il a examiné une liste de spécialistes qui ont accepté de collaborer avec les membres du tableau d'experts; des membres du Comité ont proposé les noms de plusieurs autres personnalités qui pourraient peut-être apporter leur concours au travail de révision. Le Comité note qu'un grand nombre de préparations pharmaceutiques qui ne figurent ni dans les volumes I et II ni dans le projet de supplément sont suffisamment importantes pour justifier une monographie; un groupe de travail composé de membres du Comité a accepté d'en établir une liste pour examen.

---

<sup>1</sup> Reproduit en annexe I.

Préparations de sang humain. Le Comité a reçu un rapport du groupe de travail chargé de reviser un certain nombre de projets de monographies; il décide d'élargir ce groupe et de lui demander de poursuivre ses travaux pour l'établissement de spécifications appropriées.

Matériel de suture. Il est décidé qu'un groupe de travail continuera à préparer des projets de monographies et d'appendices sur le matériel utilisé pour les sutures chirurgicales.

Pansements chirurgicaux. L'attention du Comité a été appelée sur la situation due, en matière de pansements chirurgicaux, à l'utilisation de produits appelés "agents de blanchiment optique" et de fibres artificielles comme le nylon et la rayonne. Le Comité décide qu'en raison de l'évolution rapide à laquelle on peut s'attendre dans ce domaine, un groupe de travail rédigera un rapport sur l'emploi des fibres artificielles dans la confection des pansements chirurgicaux et sur leur traitement par des "agents de blanchiment optique" en tenant particulièrement compte de la possibilité d'effets nuisibles; le groupe de travail devra également présenter des recommandations sur la suite à donner à ses travaux.

Isotopes radioactifs. Le Comité décide qu'un groupe de travail continuera de préparer des projets de spécifications pour les isotopes radioactifs utilisés en médecine clinique, et formulera également des recommandations détaillées sur la manipulation, la conservation, la délivrance et l'administration de ces substances.

Emploi de l'expression "cuillère à thé". Un certain nombre de rapports font ressortir des variations considérables dans la contenance des cuillères à thé, cuillères à dessert et autres cuillères de ménage, couramment employées pour mesurer des doses de médicaments. Le Comité reconnaît que la situation est loin d'être satisfaisante, spécialement du point de vue international. Le Comité attend de nouveaux rapports qui seront examinés plus tard.

Coloration des préparations pharmaceutiques. Le Comité s'est préoccupé de l'emploi très fréquent de colorants dans la préparation des produits pharmaceutiques. Il décide que les colorants ne devraient être autorisés qu'à la condition d'être inoffensifs pour l'utilisateur et de n'exercer aucun effet délétère sur les ingrédients actifs. La

diversité des usages et des législations en vigueur dans les différents pays, jointe, bien souvent, à l'absence de données sur la toxicité des colorants, rendent actuellement difficile, sinon impossible, l'établissement d'une liste de colorants acceptables. Le Comité décide qu'un groupe de travail suivra la situation et fera rapport à une session ultérieure du Comité. Notant qu'un autre service de l'OMS étudie le problème des colorants au point de vue de leur adjonction aux denrées alimentaires, le Comité décide d'attendre les résultats de ce travail.

Anti-oxydants. Un rapport soumis au Comité recommande l'utilisation, dans la Ph.I., d'un certain nombre de substances couramment employées comme anti-oxydants pour la conservation des graisses, des huiles essentielles et d'autres préparations pharmaceutiques. Le Comité note qu'un autre service de l'OMS étudiera la question des spécifications applicables à ces substances lorsqu'elles sont employées comme additifs alimentaires et déterminera les méthodes d'essai toxicologique à appliquer pour cet usage. Il est décidé de suivre de près ces recherches sur l'adjonction d'anti-oxydants aux denrées alimentaires; un groupe de travail a accepté de faire rapport sur les anti-oxydants à usage pharmaceutique.

#### 8. Dénominations communes internationales

Le Comité a examiné le rapport de son Sous-Comité des Dénominations communes (document WHO/Pharm/329); il note que, lors de la septième session de celui-ci (du 13 au 15 juin 1957), un accord s'est fait sur 150 DCI proposées. C'est grâce à l'abondante correspondance échangée avant la session entre les membres du tableau d'experts qu'il a été possible d'aboutir à un accord sur un aussi grand nombre de dénominations, alors qu'il est difficile d'en trouver qui ne soulèvent aucun conflit avec des noms commerciaux déposés ou d'autres appellations. Le Comité note que les noms chimiques et les formules développées sont actuellement vérifiées par des membres du tableau d'experts, en liaison avec l'Union internationale de Chimie pure et appliquée, et que la liste de ces substances (Liste No 6) sera prochainement publiée. Les membres du sous-comité se sont spécialement efforcés de parvenir à une entente sur une série de dénominations pour les stupéfiants; la Liste No 5, qui comprend 26 dénominations, a été établie par correspondance : cette procédure a permis d'aboutir rapidement à des DCI utilisables dans le contrôle international des stupéfiants. Le Comité note que certaines autorités chargées de l'établissement des dénominations communes à l'échelon national ont accepté

d'aviser l'OMS plusieurs semaines avant de délivrer l'autorisation d'employer une dénomination; de ce fait, une même substance risquera beaucoup moins d'être désignée par des noms différents. Il a été signalé que les DCI paraissent être maintenant plus largement admises; la liste de 150 DCI proposées (Liste No 4, publiée en 1956), qui a été ouverte aux observations ou objections pendant quatre mois, n'a suscité que de rares objections dont quelques-unes ont d'ailleurs été retirées. L'établissement de formules développées, qui pourront être ultérieurement insérées dans les listes de dénominations à publier, se poursuivra.

#### 9. Centre des substances chimiques de référence

Le Comité a entendu un rapport verbal sur la création et les activités du Centre des Substances chimiques de Référence. Celui-ci a été créé à la suite d'un accord conclu entre l'Apotekarsocietet de Stockholm et l'Organisation mondiale de la Santé, et visant la réunion, la conservation et la distribution de préparations chimiques de référence. L'Institut national de la Recherche médicale (Londres) lui a transféré un certain nombre de substances qui constituaient précédemment des étalons biologiques ou des préparations biologiques de référence et qui, aujourd'hui, peuvent être entièrement définies par voie physico-chimique. La collection comprend également d'autres substances chimiques pour lesquelles il est nécessaire d'avoir des préparations de référence en médecine et en pharmacie; sur avis du Comité, d'autres substances seront ajoutées à la liste actuelle donnée en annexe au présent rapport. Ces diverses substances sont à la disposition des laboratoires officiels de contrôle et d'autres établissements. Il conviendra de limiter la collection aux substances employées pour le contrôle des médicaments en laboratoire et pour les recherches de science pure.

Le Comité a été informé que, durant les six premiers mois de son fonctionnement, le Centre avait reçu des demandes émanant de dix-huit pays et se répartissant à

---

<sup>1</sup> Circ. Org. mond. Santé, janvier 1956, vol. 10, No 1, pp. 27-36

<sup>2</sup> Annexe 2 : lettre circulaire C.L.13.1957 et annexe à cette lettre

peu près également entre toutes les substances de la collection, le plus grand nombre portant toutefois sur la vitamine A. Le stock de chlorure de D-tubocurarine est presque épuisé et devra être renouvelé.

Le Comité se déclare satisfait du fonctionnement du Centre; il est d'avis que celui-ci sera de la plus grande utilité pour les travaux de contrôle. Il a été proposé qu'une étude soit faite sur la possibilité d'inclure, dans la collection, des substances chimiques de référence qui serviraient à la vérification des températures de fusion et à l'étalonnage des spectrophotomètres soit dans l'ultra-violet, soit dans la partie visible du spectre.

Note du Secrétariat

Le projet de fiche reproduit ci-dessous est joint au rapport du Comité pour observations. Celles-ci doivent être adressées à la Section de la Pharmacie, Organisation mondiale de la Santé, Genève (Suisse).

---

PROJET

## FICHE DE RENSEIGNEMENTS SUR LES PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES

La distribution de cette fiche de renseignements n'implique aucune recommandation visant l'emploi de la substance en médecine ou en pharmacie.

Les renseignements qui suivent ont été communiqués à l'OMS pour diffusion ou publication éventuelles.

Renseignements communiqués par : . . . . .

---

Nom chimique :

éthyl-2 crotonylurée

Dénomination commune internationale proposée  
ou recommandée, ou autres dénominations  
communes :

ECOPYLUREE (DCI prop.)

Noms commerciaux :  
(et nom du fabricant)<sup>1</sup>

Nostyn (Ames)

---

<sup>1</sup> Un exemplaire de l'étiquette, s'il en existe, aidera à identifier la préparation.



pH de la solution :

Réactions d'identité :

(Réactions chimiques, essais à la touche, etc.; en outre, résultats de la chromatographie sur papier; points de fusion de dérivés et indications sur la manière de préparer ces derniers.)

Dosage de la substance :

(Par voie chimique ou biologique)

Détermination bromométrique (3.)

Dans un ballon bouchant à l'émeri, dissolvez 0,1000 g, exactement pesé, dans 15 ml d'acide acétique glacial; ajoutez 5 ml d'acide sulfurique 2,5 M, puis 25,00 ml de bromate de sodium 0,1 N et 10 ml d'une solution de bromure de sodium à 25 pour cent p/v; bouchez immédiatement. Laissez reposer pendant 5 minutes, enlevez le bouchon juste le temps suffisant pour introduire rapidement 10 ml d'une solution d'iodeure de potassium au 1/10ème. Titrerez l'iode libéré au thiosulfate de sodium 0,1 N, après avoir ajouté de l'amidon ST comme indicateur. Un ml de bromate de sodium 0,1 N correspond à 7,81 mg de  $C_7H_{12}O_2N_2$ .

Dosage des formes pharmaceutiques :

(Décrire les méthodes sous les rubriques : comprimés, soluté injectable, etc. S'il est nécessaire, diviser le texte en deux parties : principe et méthode.)

Détermination bromométrique du principe actif des comprimés (3)

Introduisez dans un ballon une quantité de comprimés finement pulvérisés correspondant à environ 300 mg d'ectylurée; ajoutez 25 ml d'acide acétique glacial et faites bouillir avec précaution pendant deux minutes. Laissez refroidir, filtrez, lavez le ballon et le filtre avec de l'acide acétique glacial jusqu'à obtention d'un volume final de 50 ml. Prélevez exactement 15 ml de la solution; introduisez-les dans un ballon bouchant à l'émeri et poursuivez comme il est dit sous "Dosage de la substance" à partir des mots "ajoutez 5 ml d'acide sulfurique 2,5 M ...".

Essais de pureté :

(Remarques sur certaines impuretés susceptibles de se rencontrer à la suite de la synthèse. Observations de laboratoire. Suggestions pour les essais de pureté.)

Stabilité :

(Remarques sur la stabilité de la substance et de préparations contenant celle-ci, par exemple sous l'influence de la chaleur ou dans des solutions de différents pH, etc.)

Conservation de la substance :

(Précautions spéciales nécessaires)

Conservation des formes pharmaceutiques :

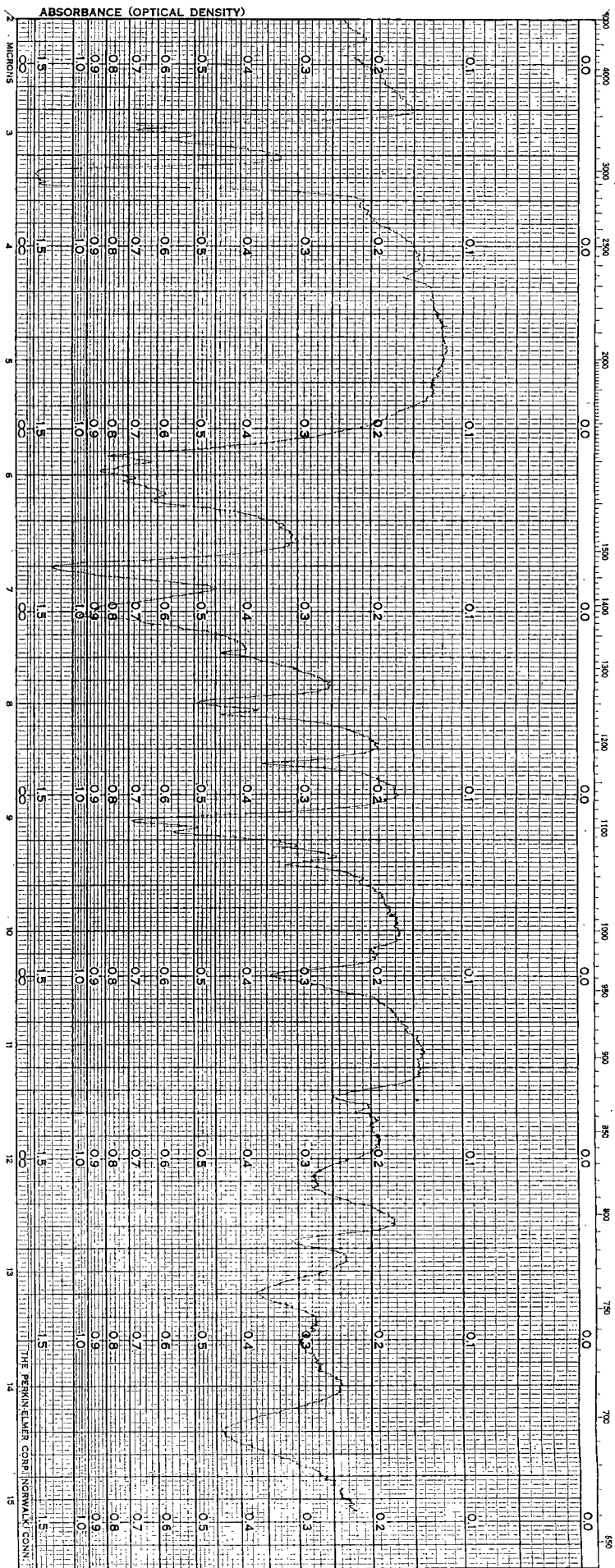
Pharmacologie :

(Indiquer le groupe pharmacologique, de préférence en indiquant les références aux articles consacrés à la pharmacologie de la substance.)

Bibliographie :

1. DEP 948153
2. C.-G. Lindblad, Apotekens Kontrolllaboratorium, Stockholm, non publié
3. P. Lundgren, Apotekens Kontrolllaboratorium, Stockholm, à paraître

SAMPLE



SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_

SAMPLE St. Elizabeth's Hospital

ORIGIN \_\_\_\_\_

PURITY 98.5%

PHASE Kugelrohr

THICKNESS \_\_\_\_\_

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

DATE \_\_\_\_\_

OPERATOR W.L.

REMARKS \_\_\_\_\_

PRISM NaCl

RESOLUTION 9.7

RESPONSE \_\_\_\_\_

GAIN 6.5

SPEED 5

SUPPRESSION 2

SCALE 1/5 cm

ANNEXE II

C.L.13.1957

23 mai 1957

Monsieur le Ministre,

J'ai l'honneur de vous informer qu'un Centre des Substances chimiques de référence vient d'être établi à Stockholm à la suite d'un accord conclu entre l'Apotekarsocieteten de Stockholm et l'Organisation mondiale de la Santé. Ce centre s'occupera de réunir, de conserver et de distribuer des préparations chimiques de référence.

Ces dispositions sont l'aboutissement, d'une part, de recommandations adressées par le Comité d'experts de la Standardisation biologique, dans son sixième rapport, au Comité d'experts de la Pharmacopée internationale, et, d'autre part, de recommandations présentées par ce dernier Comité dans son douzième rapport.

La collection comprendra principalement des substances pour lesquelles il existait précédemment des étalons biologiques internationaux et qui peuvent désormais être entièrement définies par des méthodes physico-chimiques, ainsi que d'autres substances chimiques de référence nécessaires aux travaux entrepris dans le domaine de la médecine et de la pharmacie; ces diverses substances seront choisies sur avis du Comité d'experts de la Pharmacopée internationale. Vous trouverez ci-joint la liste des huit substances que possède actuellement le Centre, avec indication des unités de distribution et des conditions d'envoi. Je compte publier de temps à autre des renseignements sur d'autres substances qui pourront être ajoutées à la collection.

Les substances seront envoyées gratuitement et, pour les expéditions par voie terrestre ou maritime, en franchise de port, aux administrations nationales et aux laboratoires ou instituts non commerciaux qui en feront la demande. En cas d'envoi à une entreprise commerciale, le Centre percevra une somme de 4 \$EUA, ou son équivalent en une autre monnaie, à titre de contribution au coût de la préparation; cette somme couvrira également les frais d'expédition par voie terrestre ou maritime. Si l'envoi par avion est demandé, le montant des frais d'expédition sera remboursable.

Je serais heureux de recevoir les observations et suggestions que vous voudrez bien m'adresser au sujet du Centre des Substances chimiques de référence; elles seront examinées avec la plus grande attention.

Veillez agréer, Monsieur le Ministre, les assurances de ma haute considération.

Dr M. G. Candau  
Directeur général

<sup>1</sup> Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. 1953, 68, annexe 3

<sup>2</sup> Document WHO/Pharm/266, paragraphe 8

## ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

## CENTRE DES SUBSTANCES CHIMIQUES DE REFERENCE

Les substances chimiques de référence actuellement déposées au Centre sont énumérées ci-dessous, avec indication de l'unité de distribution correspondante. La plupart des emballages contiennent une quantité de produit suffisant pour une vingtaine de dosages. Toutes les expéditions se font par voie terrestre ou maritime, à moins que l'envoi par avion ne soit expressément demandé.

Unité de distribution

Chloramphénicol	300 milligrammes
Digitoxoside	5 capsules de 10 milligrammes
Maléate d'ergométrine	2 capsules de 10 milligrammes
Méarsène	1 gramme
Oestrone	30 milligrammes
Progestérone	65 milligrammes
Tubocurarine	30 milligrammes
Acétate de vitamine A (il s'agit d'une solution huileuse d'acétate de vitamine A)	5 capsules d'environ 8,6 mg (0,344 microgramme d'acétate de vitamine A correspond à 1 unité internationale - <u>Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn. 1950, 3, 4</u> )

Chaque emballage coûte 4,00 \$EUA ou l'équivalent de cette somme en une autre monnaie. L'expédition par voie terrestre ou maritime est gratuite. Si le transport par avion est demandé, le montant des frais d'envoi sera perçu.

Veillez adresser vos commandes et libeller vos chèques\* au nom du :

Centre des substances chimiques de référence  
 Apotekens Kontrollaboratorium  
 Lindhagensgatan, 128  
Stockholm  
 Suède

\* Les substances chimiques de référence seront livrées gratuitement aux administrations nationales et aux laboratoires ou instituts non commerciaux; les frais d'expédition ne seront perçus que si l'envoi par avion est demandé.